Aus dem Laboratorium Hochdruckforschung
im Universitätsklinikum Würzburg

Professor Dr.med. Ernst Wollheim

VERSUCH EINER FRÜHERKENNUNG

DER ESSENTIELLEN HYPERTONIE IM STADIUM DER LATENZ

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Gabriele Bülow
aus Siegen

Würzburg, den 14. November 1979

1980

Aus dem Laboratorium Hochdruckforschung
im Universitätsklinikum Würzburg

Professor Dr.med. Ernst Wollheim

VERSUCH EINER FRÜHERKENNUNG

DER ESSENTIELLEN HYPERTONIE IM STADIUM DER LATENZ

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Gabriele Bülow
aus Siegen

Würzburg, den 14. November 1979

Referent:	Professor Dr.med. E. Wollheim
Korreferent:	Professor Dr.med. A. Heidland
Dekan:	Professor Dr.med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Februar 1980

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	2
	Genetik der Essentiellen Hypertonie	2
	1) Ist die Essentielle Hypertonie eine Krankheitseinheit?	2
	2) Untersuchung der familiären Hypertoniebelastung bei Hypertonikern bzw. Normotonikern	3
	3) Zwillingsuntersuchungen	7
	4) Blutdruckähnlichkeit: Heredität oder gemeinsame Umwelt?	8
	5) Familiäre Häufung von Hypertonie bei normo- bzw. hypertonen Kindern und Jugendlichen	10
	Hypertoniehäufigkeit bei Kindern und Jugendlichen	11
	1) Hypertoniehäufigkeit unabhängig von der Ätiologie	11
	2) Häufigkeit der Essentiellen Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen	13
	Versuche zur Früherkennung der Essentiellen Hypertonie	15
III.	EIGENE UNTERSUCHUNG	19
	1) Untersuchungsmaterial und Methode	19
	2) Ergebnisse	24
	3) Diskussion	30
IV.	ZUSAMMENFASSUNG	35
	L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S	I - VIII

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543527_0132

I. EINLEITUNG

Erst um die Jahrhundertwende wurde die Blutdruckmessung in die Klinik eingeführt, und zwar 1896 durch Riva Rocci und 10 Jahre später in verbesserter Form durch Recklinghausen.

Bis ins 20. Jahrhundert hinein sah man in der Hypertonie grundsätzlich die Folge einer Nierenschädigung oder einer Arteriosklerose. 1911 führte Frank dann den Begriff "Essentielle Hypertonie" ein. Das Konzept der "essentiellen", nicht renalen Hypertonie konnte sich aber erst 1923 nach Volhards bekanntem Referat auf dem Wiener Internistenkongress durchsetzen:
Volhard stellte dem renalen, "weißen" Blutdruck den essentiellen, "roten" Blutdruck gegenüber. Volhard hatte vorher die essentielle Hypertonie als Krankheitseinheit nicht anerkannt, wurde aber vielleicht durch die in dieser Zeit von Weitz durchgeführten Studien, die in beeindruckender Weise die Vererbung der essentiellen Hypertonie dargelegt hatten, umgestimmt. Von nun an wurde die essentielle Hypertonie als Krankheitseinheit immer mehr anerkannt.

Die Fragestellung dieser Arbeit ist:
Kann man schon bei Kindern die genetische Disposition zur essentiellen Hypertonie erkennen? Es ist bis jetzt unklar, wie diese genetische Anlage vor der Manifestation erfaßt werden kann.

II. LITERATURÜBERSICHT

GENETIK DER ESSENTIELLEN HYPERTONIE

1) Ist die Essentielle Hypertonie eine Krankheitseinheit?

Nach Pickering (55) wird der Blutdruck wie die Körpergröße oder das Gewicht multifaktoriell vererbt. Eine Krankheit "Essentielle Hypertonie" lehnt er ab mit der Begründung, die Grenze normoton - hyperton sei ein Artefakt, und es bestehe nur ein quantitativer Unterschied in der Blutdruckhöhe. So bilde die essentielle Hypertonie nur das obere Ende einer Normalverteilungskurve der Blutdruckwerte.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Ostfeld und Oglesby (52). Sie untersuchten den Blutdruck und die familiäre Belastung bei 1.989 Männern im Alter von 40 - 55 Jahren. Bei der Aufgliederung der Blutdruckwerte nach familiärer Belastung fanden sie keine bimodale Verteilung.

Platt (59) jedoch war nicht der Meinung Pickerings, das Blutdruckverhalten der Verwandten von Hypertonikern entspreche einer Gaußschen Normalverteilung, und untersuchte die Daten von Pickering, Hamilton u.a. noch einmal unter einem speziellen Gesichtspunkt: Da sich die Hypertonie meist erst im mittleren Lebensalter manifestiert, berücksichtigte Platt nur die 45 - 60-jährigen Verwandten von 45 - 60-jährigen Hypertonikern. Würde die Hypertonie dominant vererbt, müßten sich unter den Verwandten 2 Gruppen zeigen: eine, die das Gen geerbt hat, und eine andere, die frei davon ist. In der Tat fand Platt eine bimodale Blutdruckverteilung, und zwar ebenso, wenn er - wie Pickering - die Daten von Sobye hinzufügte. Der Grenzwert zwischen den beiden Gruppen lag bei 150/90 mm Hg, ein Wert, der

auch klinisch oft als Grenze normoton - hyperton angesehen wird.

Eine Untersuchung Platts (60) an 350 Geschwistern von 178 Hypertonikern erbrachte ein ähnliches Ergebnis: Es ergab sich eine Art trimodale Verteilungskurve der Blutdruckwerte, was eventuell durch homozygote bzw. heterozygote Vererbung zustande kommt.

Die Homozygoten leiden an schwerer Hypertonie, während die Heterozygoten nur eine mäßige Blutdruckerhöhung zeigen.

Auch anhand der Kurve von Bøe (11) konnte Platt zeigen, daß die Verteilungskurve der Blutdruckwerte bei einem Alter von über 40 Jahren aus 2 sich überlappenden Populationen besteht:
Die eine Gruppe hat Blutdruckwerte von 110 - 180 mm Hg, mit einem Mittelwert von 140 mm Hg, die Gruppe der essentiellen Hypertoniker umfaßt Werte von 170 - 240 mm Hg mit einem Durchschnittswert von 200 - 210 mm Hg.

Morrison u. Morris (49) konnten durch eine Untersuchung von 302 Londoner Busfahrern im Alter von 45 - 60 Jahren die Ansicht Platts unterstützen. Bei der Aufspaltung der Blutdruckwerte nach dem Blutdruckverhalten der Eltern zeigte sich in der Gruppe mit familiärer Hypertoniebelastung eine bimodale Verteilungskurve der RR-Werte.

2) Untersuchung der familiären Hypertoniebelastung bei Hypertonikern bzw. Normotonikern

Weitz (71) analysierte die Familiengeschichten von 82 Hypertonikern und fand, daß in 76,8 % ein oder beide Elternteile an den Folgen des Bluthochdrucks gestorben waren. In der Kontrollserie von 267 Normotonen starben in 30,3 % ein Elternteil, in 10 % beide Elternteile an Hypertoniefolgen. In 6 Familien konnte Weitz eine Hyper-

toniebelastung über 3 Generationen nachweisen. Bei der Untersuchung der Geschwister von Hypertonikern ergab sich, daß von 47 älteren Geschwistern 29 normoton und 18 hyperton waren. 11 starben an den Folgen der Hypertonie.

Rosenbloom (63) berichtete von einer Familie, in der 10 von 12 Mitgliedern an Hypertonie litten bzw. an deren Folgen verstorben waren.

Bei 300 Hypertonikern stellten O'Hare, Walker u. Vickers (28) in 68 % eine familiäre Hochdruckbelastung fest. Bei den Fällen, die die Autoren selbst untersucht hatten, belief sich die Zahl sogar auf 76 %. Demgegenüber ergab sich bei 436 Normotonen nur in 37,6 % eine familiäre Hypertoniebelastung.

Barach (8) konnte in 95 % der Fälle bei den untersuchten Hypertonikern eine positive Familienanamnese erheben. Er wies auf die Wichtigkeit gezielter Fragen hin, da bei einer "Durchschnittsanamnese" die Information in bezug auf die Hochdruckhäufigkeit in der Familie unvollständig bleibt.

Zipperlen (86) erhob bei 45 von 70 Hypertonikern eine positive Familienanamnese.

Allan (1) stellte bei 480 von 485 Hypertonikern eine familiäre Belastung fest: in 27 % durch beide Elternteile, in 72 % durch einen Elternteil. Bei dominanter Hypertonievererbung wären die erwarteten Zahlen 34 % bzw. 67,6 %, bei rezessiver Vererbung 40 % bzw. 46,5 %. Allan schloß daher auf die dominante Vererbung, betrachtete diese Frage aber als durchaus noch nicht sicher beantwortet.

Aymen (6) selbst erhob die Blutdruckwerte bei 32 Mitgliedern einer Familie über 3 Generationen. Die Großeltern (1. Generation) waren beide hyperton, die 2. Generation zu 80 % und die 3. zu 25 %. Alle Ehepartner der 2. Generation hatten normale Blutdruckwerte.

Weiterhin untersuchte Aymen (7) 1.524 Mitglieder von 277 Familien. Bei normotonen Eltern hatten 3,1 % der Nachkommen Hypertonie, während bei einem hypertonen Elternteil 28,3 % und bei Hypertonie beider Elternteile 45,5 % der Nachkommen ebenfalls an Hochdruck litten.

Von 70 Geschwistern normotoner Probanden waren 37,3 % hyperton, hingegen wiesen 65,3 % der 86 Geschwister von Hypertonikern erhöhte Blutdruckwerte auf. Der große Wert dieser Untersuchungen von Aymen liegt darin, daß er selbst die Blutdruckmessung vornahm und sich nicht auf Angaben aus Krankenblättern verließ. Auch ließ er alle unklaren Fälle bei der Auswertung außer Betracht.

Ebenfalls für Heredität sprechen die Angaben von Etienne (20): bei 22,7 % der Hypertoniker fand sich keine familiäre Belastung, während bei 55,4 % zum Teil mehrfache Belastung festzustellen war.

Platt (58) fand bei 78 essentiellen Hypertonikern in 59 % familiäre Belastung mit Bluthochdruck, bei 6,4 % fehlte diese, die restlichen Fälle blieben unklar.

Hamilton, Pickering u. Mitarbeiter (27) kontrollierten 1954 den Blutdruck bei den Verwandten von 109 essentiellen Hypertonikern und 102 Normotonikern. Der Blutdruck der Verwandten der hypertonen Gruppe war signifikant höher als der der normotonen und zeigte einen stärkeren Anstieg mit dem Alter.

In ihrer Dissertation eruierte Ferneding (22) bei 44 % der 1.626 Hypertoniker und bei 8,4 % der 6.892 Normotoniker eine familiäre Hypertoniebelastung. Bestand eine Belastung durch beide Elternteile, wiesen 70,5 % der Nachkommen Hypertonie auf, bei nur einem hypertonen Elternteil etwa 50 %.

In einem Bericht über eine Studie an 129 Hochdruckpatienten und 55 Kontrollpersonen wiesen Pflanz u. v. Üxküll (54) in 42,9 % der Hypertoniker, aber nur bei 7,3 % der Kon-

trollpersonen eine familiäre Hochdruckbelastung nach.

Bei der Nachforschung auf weitere Hypertoniefälle in den Familien von 45 - 65-jährigen Hypertonikern und einer normotonen Kontrollgruppe durch Perera, Gearing u. Schweitzer (53) ergab sich, daß 25 % der Schwestern Normotoner und 50 % der Schwestern Hypertoner einen erhöhten Blutdruck hatten. Von 143 Nachkommen normotoner Eltern waren 1,4 % hyperton, von 147 Nachkommen mit einem hypertonen Elternteil 6,8 % und bei Belastung durch Vater und Mutter hatten 18 % der 44 Nachkommen einen Bluthochdruck.

Alle diese Veröffentlichungen machen deutlich, daß die Heredität eine bedeutende Rolle bei der Manifestation der Hypertonie spielt, gleichzeitig zeigt sich aber auch, daß exogene Faktoren ebenfalls einen Einfluß haben müssen. So mißt auch Janeway (36) der Vererbung nur eine Mitursache bei der Hypertonieentstehung zu. Er erhob bei 50 % der Angehörigen von Hypertonikern eine positive Familienanamnese.

Es gibt jedoch auch Autoren, die dem genetischen Faktor keine bedeutende Rolle beimessen:

Nach Frost (24) fand sich nur in 25 % von 400 essentiellen Hypertonikern eine familiäre Hochdruckbelastung. Er führt das mit Recht darauf zurück, daß die Untersuchung an relativ jungen Leuten durchgeführt wurde, bei deren Verwandten sich die Hypertonie noch nicht manifestiert haben könnte.

Auch die Ergebnisse von Nuzum u. Elliott (50) widersprechen der Vererbungstheorie:
Bei 500 Hypertonikern betrug die familiäre Belastung 30,8 %, bei 250 Normotonikern 29,6 %.

Feldt u. Wenstrand (21) messen der Heredität ebenfalls keine große Bedeutung zu, daß sie nur geringe Unterschiede in der Hochdruckbelastung von Normotonikern

bzw. Hypertonikern fanden. An ihrer Methode ist aber insofern Kritik zu üben, daß ihr Patientengut aus Hypertonikern bestand, die bei einer Versicherungsgesellschaft wegen ihrer Krankheit abgewiesen wurden. Ihre Angaben über die familiäre Hypertoniehäufigkeit der Hypertoniker entnahmen sie den Akten der Versicherungsgesellschaft, in denen jedoch kaum umfassende und vollständige Auskünfte darüber bestehen dürften.

Wenn man bedenkt, welch verschiedene Kriterien bei den Untersuchungen auf familiäre Hypertoniebelastung angewandt wurden, sind die verschiedenen Angaben über die genetische Belastung nicht verwunderlich: Das Alter der Probanden ist unterschiedlich, die Hypertoniegrenzwerte werden verschieden hoch angesetzt, und die Art der Anamneseerhebung differiert erheblich: teils verließ man sich auf Angaben aus Krankenblättern, teils wurden Blutdruckmessung und gezielte Befragung von den Autoren selbst durchgeführt.

3) Zwillingsuntersuchungen

Doxiades und Uhse (17) veröffentlichten eine Untersuchung von 28 monozygoten und 33 dizygoten Zwillingspaaren. Es fand sich eine stärkere Blutdruckähnlichkeit bei den Monozygoten, und zwar sowohl bei den Normotonikern als auch bei den Hypertonikern.

Auch Malkowa (44) kam nach einer Blutdruckmessung bei 142 mono- bzw. dizygoten Zwillingspaaren zu dem Ergebnis, daß die Erblichkeit für die Blutdruckhöhe eine bedeutende Rolle spielt.

Dafür sprechen ebenfalls die Veröffentlichungen von Weitz (72), v. Verschuer u. Zipperlen (70), Curtius u. Korkhaus (15), Zipperlen (86), Klemona (39) und Fröhlich (23).

Kahler u. Weber (38) fanden bei 7 Monozygoten 6 mal Konkordanz der Blutdruckwerte. Das einzige diskordante Paar

erwies sich später als Träger einer sekundären Hypertonie. Von 12 Dizygoten waren immerhin 5 diskordant in ihren Blutdruckwerten. Die Autoren betonen, daß neben der erblichen Belastung auch exogene Faktoren auf Manifestation und Verlauf der Krankheit einen Einfluß haben.

Im Rahmen der Zwillingsforschung besonders zu erwähnen ist die Arbeit von Heese (29). Dieser stellte bei 81 monozygoten Paaren im Alter von 1 - 8 Jahren eine signifikant geringere Blutdruckvariabilität fest als bei 59 Dizygoten. Auch 3 monozygote Drillingspaare wurden in die Studie einbezogen, und es zeigte sich, daß deren Blutdruckwerte nahezu identisch waren.

Um die Rolle der Vererbung bzw. der Umwelt in bezug auf die Blutdruckhöhe festzustellen, untersuchten Awano u. Takahashi (5) 82 Zwillingspaare im Schulalter und 88 erwachsene Zwillingspaare. Bei 64,5 % der monozygoten Hypertoniker, aber nur bei 27,2 % der dizygoten, hypertonen Paare konnten sie eine Konkordanz der Blutdruckwerte finden. Bei den 11 monozygoten, hypertonen Paaren zeigten 6 bei einer Nachuntersuchung auch übereinstimmende Werte. Bei den restlichen 5 Paaren ergaben sich zusätzliche den Blutdruck beeinflussende Krankheiten oder stark differierende Umwelt- und Ernährungseinflüsse.

Mimura u. Kodera (47) stellten die Ergebnisse der Zwillingsforschungen in Japan zusammen: Bei 39 monozygoten Paaren konnte in 66,7 %, bei 13 dizygoten Paaren in 38,5 % eine Konkordanz im Auftreten einer Hypertonie gefunden werden.

4) Blutdruckähnlichkeit: Heredität oder gemeinsame Umwelt?

Es wird immer wieder diskutiert,ob die Ähnlichkeit im Blutdruckverhalten von Verwandten auf eine gemeinsame genetische Veranlagung oder auf die gleichen Umweltfaktoren zurückzuführen ist.

Zu diesem Fragenkomplex beispielhaft einige Untersuchungen der letzten Jahre:

Miall (46) untersuchte das Blutdruckverhalten von Ehepartnern, die mindestens 10 Jahre zusammenlebten, um festzustellen, ob ähnliche Blutdruckwerte auf genetischer Anlage oder auf gemeinsamer Umwelt beruhen. Es zeigte sich, daß die Regressionskoeffizienten der Blutdruckwerte unter den Ehepartnern signifikant von denen der Verwandten 1. Grades abwichen.

Ebenfalls für einen starken Einfluß der Heredität sprechen die Ergebnisse von Beresford (9), der eine feste Beziehung zwischen den Blutdruckwerten Vater bzw. Mutter - Kind fand, diese fehlte aber zwischen Vater und Mutter.

In diesem Zusammenhang interessant ist die Veröffentlichung von Biron (10) über 398 Familien mit mindestens 1 adoptierten Kind. Signifikant war die Blutdruckkorrelation nur zwischen den Eltern und den eigenen Kindern und bei den Kindern untereinander, nicht aber zwischen Eltern und Adoptivkindern und nicht zwischen den Adoptivkindern einer Familie.

Beim Vergleich der Häufigkeit der Hypertonie bei den Ehepartnern von Normo- bzw. Hypertonikern konnten Perera, Gearing u. Schweitzer (53) keine Unterschiede in der Hochdruckhäufigkeit feststellen.

Andere Untersucher messen jedoch gemeinsamen exogenen Faktoren den bedeutsamsten Faktor bei ähnlichen Blutdruckwerten zu. So beobachtete Winkelstein (73) bei 327 Ehepaaren, die länger als 15 Jahre verheiratet waren, eine signifikante Angleichung der Blutdruckwerte, was er auf gemeinsame Umweltfaktoren zurückführt. Einen genetischen Einfluß hält er für unwahrscheinlich.

5) Familiäre Häufung von Hypertonie bei normo- bzw. hypertonen Kindern und Jugendlichen

Sobel (65) betont die Wichtigkeit der Elternanamnese in bezug auf Hypertonie bei der Untersuchung eines hypertonen Kindes.

Auch nach Hagerty, Merony u. Nadas (26) unterstützt die positive Familienanamnese die Diagnose "Essentielle Hypertonie" bei Kindern.

Aus der Familiengeschichte von 724 Studenten, deren Eltern durchschnittlich 55 Jahre alt waren, eruierte Thomas (68) eine Hypertonie bei 11 % der Väter und bei 14 % der Mütter. Wenn beide Eltern eine Hypertonie aufwiesen, waren 22 % der Nachkommen hyperton, bei 1 hypertonen Elternteil 12,3 %, und falls die Eltern normoton waren, litten nur 8,1 % der Nachkommen an Hypertonie.

Londe u. Bourgoigne (43) untersuchten die familiäre Hypertoniebelastung bei 54 hypertonen Kindern. 44 % dieser Kinder hatten einen Elternteil mit Hochdruck, dies war aber nur bei 18 % von 50 normotonen Kindern der Fall, so daß auch diese Beobachtung für ein familiär gehäuftes Auftreten der Hypertonie spricht.

Anhand einer Blutdruckuntersuchung bei 721 Kindern im Alter von 2 - 14 Jahren stellten Zinner, Levy u. Kass (83) fest, daß die Blutdruckunterschiede der Kinder innerhalb der Familie wesentlich geringer waren als innerhalb der gleichen Altersklasse, und zwar systolisch wie diastolisch. Es blieb offen, ob dies auf genetische oder exogene Einflüsse zurückzuführen ist.

Nach Reynolds (62) haben Kinder mit belastender Familienanamnese ein erhöhtes Risiko an essentieller Hypertonie zu erkranken und müssen unter Beobachtung gehalten werden.

Pistulková (57) zeigte an einer Untersuchung von 6 - 19-jährigen Kindern bzw. Jugendlichen, daß die Eltern

der hypertonen Patienten in wesentlich größerem Maß Fettsucht und Hypertonie aufwiesen als die der normotonen.

Nach einer Blutdruckmessung an 161 4 - 16-jährigen Kindern trennte Torrey (69) anhand der Blutdruckwerte eine Gruppe von "Potentiellen Hypertonikern" ab. Waren beide Elternteile hyperton, gehörten 61 % der Kinder in diese Gruppe, bei normotonen Eltern nur 25 %.

Nach diesen Untersuchungen scheint es also dringend nötig zu sein, Kinder mit familiärer Hypertoniebelastung als "Risikokinder" einzustufen und die Entwicklung ihres Blutdrucks laufend zu kontrollieren.

HYPERTONIEHÄUFIGKEIT BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN

1) Hypertoniehäufigkeit unabhängig von der Ätiologie

Da die Grenzwerte zwischen normalem und erhöhtem Blutdruck bei Kindern wegen des Anstiegs des Blutdrucks mit dem Alter schwierig festzulegen sind - der Grenzwert 140/90 mm Hg der WHO ist für Kinder viel zu hoch angesetzt -, soll die folgende Übersicht von McLain vorangestellt werden. (Abb. 1 + 2)

Eine große Studie von Graham (25), die auch mit dazu verhalf, Normalwerte des Blutdrucks für Kinder jeder Altersklasse zu finden, brachte folgendes Ergebnis: Nach 25.000 RR-Messungen an 3580 Kindern von 5 - 16 Jahren ergab sich eine Hypertoniehäufigkeit von 3 - 4 %.

Masland (45) fand bei 1.795 Patienten im Alter von 12 - 21 Jahren in 1,4 % eine Hypertonie (RR > 140/90 mm Hg).

Bei 1181 Schülern von 8 - 18 Jahren stellte Atanassowa (4) bei 3 % der 10 - 12-Jährigen und bei 27 % der 18-Jährigen eine Hypertonie fest.

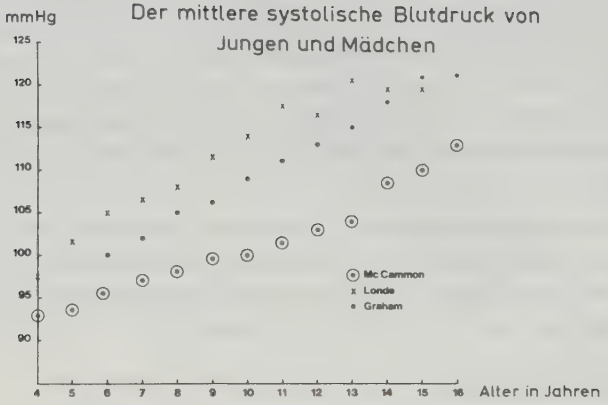


Abb. 1: Der mittlere systolische Blutdruck von Kindern verschiedenen Alters (modifiziert nach McLain (40))

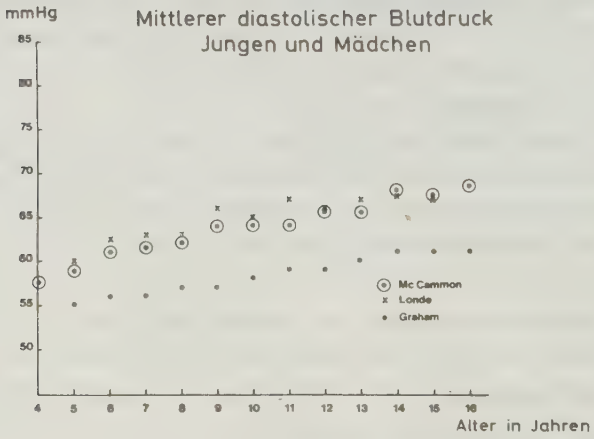


Abb. 2: Der mittlere diastolische Blutdruck von Kindern verschiedenen Alters (modifiziert nach McLain (40))

Londe (42) untersuchte 735 Jungen und 738 Mädchen im Alter von 4 - 15 Jahren, davon wiesen 2,3 % eine manifeste Hypertonie auf.

Die von Heyden (30) ermittelte Hypertonierate lag bei 11 % der 435 Jugendlichen von 15 - 25 Jahren (RR > 150/90 mm Hg).

Während Loggie (41) 1 - 2 % und mehr der Kinder für hyperton hielt, berichtete Deschamps (16) sogar von einer systolischen Blutdruckerhöhung bei 18,8 % von 133 Kindern im Alter von 4 - 6 Jahren.

Bei einer Untersuchung von 6 - 19-jährigen Kindern bzw. Jugendlichen in Prag fand Pistulková (57) in den verschiedenen Altersgruppen eine Hypertoniehäufigkeit von 0,5 - 3,4 % (RR > 130/80 mm Hg bei den 6 - 11-jährigen, RR > 135/80 mm Hg bei den 12 - 19-jährigen).

Diese wenn auch differierenden Angaben bei der Häufigkeit der kindlichen Hypertonie machen deutlich, daß man mit einem höheren Prozentsatz an Hochdruck bei Kindern rechnen muß, als es bis heute oft getan wird. Eine regelmäßige Blutdruckkontrolle auch schon im Kindesalter sollte zur Routine des Pädiaters gehören!

2) Häufigkeit der Essentiellen Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen

Meist wird davon ausgegangen, daß die sekundären Formen der Hypertonie (meist renal) um so häufiger auftreten, je jünger der Patient ist. Beim hochdruckkranken Erwachsenen liegt in etwa 90 % eine essentielle Hypertonie vor. Über das Auftreten dieser essentiellen Form bei Kindern herrschen sehr unterschiedliche Meinungen vor.

Sobel (65) berichtete 1941, daß in der Literatur nur knapp 100 Fälle von essentieller Hypertonie bei Kindern bekannt sind.

Auch nach Hagerty u. Mitarbeitern (26) gab es bis 1956 nur wenig mehr als diese 100 Fälle und in der englischen Literatur nur 10 gesicherte Fälle von essentieller Hypertonie bei Kindern jünger als 14 Jahre.

Dieses seltene Vorkommen wurde ebenfalls von McCrory u. Nash postuliert (14).

Doch es wird auch von wesentlich häufigerem Vorkommen einer essentiellen Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen berichtet:

Takeuchi (67) untersuchte in Japan Hypertoniker, die jünger als 35 Jahre waren, und fand in 37 % eine essentielle Hypertonie.

Breckenridge u. Mitarbeiter (12) beobachteten sogar bei 68 % von 229 Hypertonikern jünger als 40 Jahre eine primäre Hypertonie.

Bei 22 Patienten im Alter von 7 - 32 Jahren lag nach Singh u. Page (64) in 36 % eine essentielle Hypertonie vor.

Still u. Cottom (66) diagnostizierten bei 5,5 % von 55 hypertonen Kindern eine essentielle Hypertonie.

Einen besonders großen Anteil an primärer Hypertonie fand auch Ooi (51): 43 % von 127 Hypertonikern (12 - 40 Jahre) hatten eine primäre Hypertonie.

Die eindrucksvollsten Zahlen stammen wohl von Londe u. Mitarbeiter (43). Sie untersuchten 74 symptomlose hypertone Kinder im Alter von 4 - 18 Jahren. Nur bei 5 davon konnte die Ursache des Hochdrucks aufgeklärt werden; die Autoren nahmen deshalb in 93 % eine essentielle Hypertonie an.

Hull (34) konnte bei 61,5 % von 161 Hypertonikern jünger als 30 Jahre keine Ursache für ihren Hochdruck finden. Er hielt dies für eine Frühmanifestation der essentiellen Hypertonie.

Unter 40 hypertonen Kindern bzw. Jugendlichen im Alter von 2 1/2 - 20 Jahren konnte Loggie (41) in 22 % eine essentielle Hypertonie diagnostizieren.

Der Nachteil bei vielen dieser Untersuchungen liegt darin, daß Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene zu einer Gruppe zusammengefaßt wurden. So erhält man keine genauen Angaben über die Häufigkeit der essentiellen Hypertonie innerhalb einer bestimmten Altersklasse z.B. für Kinder bis 14 Jahre.

VERSUCHE ZUR FRÜHERKENNUNG DER ESSENTIELLEN HYPERTONIE

Die essentielle Hypertonie ist zwar die häufigste Form des Bluthochdrucks, sie wird aber bis heute vorwiegend als Ausschlußdiagnose festgestellt, wenn nach sorgfältigen Untersuchungen sekundäre Hypertonieformen nicht in Frage kommen. Man war und ist daher bemüht, bessere positive Kriterien für diese Krankheit zu finden und damit eventuell einen Weg zu ihrer früheren Erkennung.

Hines (31) betrachtete die Hyperreagibilität des Gefäßsystems als wichtigsten Faktor bei der Entstehung der essentiellen Hypertonie. Durch den "Cold Pressure Test" glaubte er diese herausfinden zu können und damit eine Methode zur Feststellung der Hypertonie vor ihrer Manifestation entdeckt zu haben. Durch die Blutdruckreaktion in diesem Test trennte er die Hypo-, Normo- und Hyperreaktoren voneinander ab: Fast alle essentiellen Hypertoniker zeigten excessive Blutdrucksteigerungen. Bei der Testung der Normotoniker ergab sich eine Gruppe, die zu den Hyperreaktoren gehörte; diese betrachtete Hines als potentielle essentielle Hypertoniker.

Bei einer Nachuntersuchung der Testpersonen etwa 10 Jahre später fand sich, daß keiner der Hyporeaktoren, jedoch 4 % der Normo- und 57 % der Hyperreaktoren eine Hypertonie entwickelt hatten (33).

Bei einer Studie von 400 Schulkindern (32) fanden sich in 18,7 % Hyperreaktoren. Während einer 5-jährigen Beobachtungszeit konnte bei einigen von diesen der Übergang zur manifesten Hypertonie verfolgt werden.
Bei 492 Normoreaktoren zeigte sich in 17,2 % eine familiäre Hochdruckbelastung, bei 116 Hyperreaktoren in 84,2 % und bei 267 essentiellen Hypertonikern in 86,6 %. Diese Ergebnisse stützen wiederum die Annahme eines genetischen Einflusses.

Doyle u. Fraser (18) untersuchten die Gefäßreaktionen auf Noradrenalin bei 26 Söhnen (21 - 35 Jahre) mit einem hypertonen Elternteil und von 25 Söhnen normotoner Eltern. Die Söhne hypertoner Eltern zeigten signifikant stärkere Reaktionen. Doyle u. Fraser schlossen auf eine dominante Vererbung einer verstärkten Reaktionsbereitschaft der Gefäße.

Jablons (35) glaubte, durch den Quaddeltest mit 0,1 mg Angiotensin II essentielle Hypertoniker, labile Hypertoniker und Normotoniker voneinander abgrenzen zu können.

Eine Nachprüfung durch Pippig u. Nowicki (56) ergab jedoch, daß sich - bei zwar signifikant voneinander abweichenden Mittelwerten - die Testergebnisse der verschiedenen Gruppen stark überlappen, so daß der Test für einzelne Patienten nur bedingt brauchbar ist.

Zinner u. Mitarbeiter (84) untersuchten 549 Kinder zwischen 6 - 18 Jahren nach 4 Jahren noch einmal und verglichen die Blutdruckwerte mit der ersten Messung. Es stellte sich heraus, daß der Blutdruck von 88 Kindern, der bei der ersten Messung mehr als eine Standardabweichung über dem altersgerechten Mittelwert lag, in 65 % der Fälle auch bei der 2. Messung in diesem Bereich lag; für 70 % von 81 Kindern mit Blutdruckabweichungen von mehr als einer Standardabweichung unter dem Mittelwert galt entsprechendes. Falls dieser Trend der Blutdruckentwick-

lung anhielte, könnte man anhand laufender Blutdruckkontrollen im Kindesalter das Risiko einer späteren Hypertonieentwicklung vorausbestimmen.

Zinner u. Mitarbeiter (85) konnten bei der Untersuchung von 601 Kindern aus 163 Familien feststellen, daß mit Anstieg des diastolischen Blutdrucks bei Mutter und Kind die Kallikreinausscheidung im Urin abnimmt. Sie sehen darin eine Möglichkeit, durch eine niedrige Kallikreinausscheidung Hypertonie-gefährdete Kinder schon sehr früh zu entdecken.

Alle diese Untersuchungen haben zum Ziel, die essentielle Hypertonie schon im Stadium der Latenz zu erkennen. Denn nur bei einer möglichst frühen Erfassung der individuellen Disposition des einzelnen ist es möglich, Maßnahmen zu ergreifen, die die Manifestation dieser Krankheit hinausschieben und so Komplikationen und die Letalität daran vermindern.

Eine Möglichkeit zur Früherkennung der essentiellen Hypertonie - und damit auch die Grundlage dieser Arbeit - bietet die Beobachtung von Wollheim u. Lange (82) aus dem Jahre 1932, daß im Harn normotoner Personen eine depressorische Substanz ausgeschieden wird, die bei essentiellen Hypertonikern fehlt oder in nur minimaler Menge vorhanden ist. Durch ihre Kochbeständigkeit wurde diese Substanz schon damals vom Kallikrein unterschieden. Bei intravenöser Gabe von gekochtem Harn Normotoner ließ sich bei Kaninchen und Katzen eine Blutdrucksenkung feststellen; diese fehlte bei der Testung des Harns von essentiellen Hypertonikern. Der Urin von Kranken mit sekundärer Hypertonie wirkte blutdrucksenkend wie der Urin normotoner Versuchspersonen. Eine besonders starke depressorische Wirkung zeigte der Harn schwangerer Frauen.

In den nächsten Jahren bemühte sich Wollheim um die Isolierung dieses Stoffes, um ihn durch sein physikalisches

und chemisches Verhalten gegen andere blutdrucksenkende Stoffe abzugrenzen (74, 75, 76, 77). Die gefundene Substanz weist folgende Eigenschaften auf: Sie ist durch Äthylalkohol, Methylalkohol, Aceton und Ammoniumsulfat fällbar, sie ist nicht dialysabel. Löslich ist sie nur in Wasser und Trichloressigsäure, nicht jedoch in Äther oder Chloroform. An Kohle ist sie nicht absorbierbar.

Wollheim vermutete, daß es sich um ein Polypeptidgemisch handelte. Dieses wirkt blutdrucksenkend durch eine periphere Gefäßerweiterung. Die Blutdrucksenkung bleibt auch bei Ausschaltung der N. vagi, des Carotissinus und bei Exstirpation der Nebenniere erhalten. Die Substanz zeigt keine Wirkung auf Herz, Atmung und Darm. Depressan - wie der Stoff genannt wurde - konnte auch aus dem Hypophysenhinterlappen des Rindes isoliert werden, eine Tatsache, die auf den eventuellen Bildungsort hindeutet.
Wollheim nahm an, daß bei der Pathogenese der essentiellen Hypertonie ein Mangel an dieser normalerweise reichlich vorhandenen Substanz eine Rolle spielt.
Dies konnte von mehreren Autoren bestätigt werden. z.B. von Elliott u. Nuzum (19) und von Moeller und Schöffling (48). Bis 1937 wurde Depressan 18 Hypertonikern intramuskulär verabreicht, bei den essentiellen Hypertonikern konnte eine zum Teil länger anhaltende Blutdrucksenkung erzielt werden (74).

Durch weitere Untersuchungen (78, 79, 80) grenzte Wollheim den depressorischen Faktor auf eine Polypeptidfraktion mit einem Molekulargewicht zwischen 12 000 - 20 000 ein. Die Korrelation zwischen dem Fehlen dieses Faktors und dem Vorhandensein einer essentiellen Hypertonie konnte durch Untersuchungen an zahlreichen Hypertonikern bewiesen werden. Es stellte sich nunmehr die Frage, ob diese Methode auch auf noch normotone Probanden anwendbar ist. Kann man schon vor der Manifestation der Hypertonie das Risiko einer späteren Hochdruckentwicklung erkennen?

III. EIGENE UNTERSUCHUNG

1) Untersuchungsmaterial und Methode

Die Untersuchung erstreckte sich von September 1976 bis Dezember 1977 und betraf 252 Kinder beiderlei Geschlechts im Alter von 2 - 15 Jahren. Diese befanden sich stationär in der Universitätskinderklinik Würzburg (Professor Dr.Dr.h.c. Ströder). Sie wurden nach dem Zufallsprinzip aus dem Krankengut ausgewählt, lediglich schwerstkranke Kinder wurden von der Untersuchung ausgenommen.

Die Eltern konnten zum größten Teil persönlich nach ihrem Alter, Krankheiten, Blutdruck und bezüglich familiärer Hochdruckbelastung durch die Großeltern des Kindes anhand eines standardisierten Fragebogens befragt werden. Auch wurde der Blutdruck bei fast allen Eltern von mir gemessen. So ergaben sich weitgehend vollständige Angaben über Blutdruckverhalten bei Kind, Eltern und Großeltern.

Der frisch gesammelte Urin der Kinder wurde nach einem von Wollheim ausgearbeiteten Verfahren wie folgt weiterverarbeitet (78):

Nach Messung von Volumen, Spezifischem Gewicht, pH-Wert und Prüfung auf Eiweiß erfolgt eine Einengung von 1 : 5 bei 35°C im Rotationsverdampfer, dann eine 18-stündige Dialyse gegen fließendes Wasser. Darauf wird zentrifugiert und der Überstand mit Azeton (Harn : Azeton = 1 : 2) gefällt. Das Azeton wird dekantiert, der Niederschlag mit destilliertem Wasser gelöst, erneut zentrifugiert und der Überstand nach Einengung gefriergetrocknet. Nach Lösung der gefriergetrockneten Urinprobe in 2 ml 0,012 mol Pyridin wird zentrifugiert und der Überstand zur weiteren Differenzierung auf eine Säule mit Sephadex G-50 fine zur Gelchromatographie gegeben.

Elutionsmittel:	0,012 mol (0,1 %) Pyridin
Höhe der Säule:	90 cm oder 120 cm
Säulendurchmesser:	1,6 cm
pH:	7,15
Registrierung:	280 nm, 10 mm/h - 20 mm/h
	78 Tropfen/Glas = 5 ml/Glas
Meßzelle:	3 mm

Am fertigen Chromatogramm lassen sich mehrere Fraktionen unterscheiden. Auf Grund früherer Untersuchungen ist bekannt, daß sich die vasoaktive Substanz in Fraktion 2 befindet (Abb. 3a, 4a). Nach Einengung und Gefriertrocknung gelingt durch eine Chromatographie über Biogel P-10 eine weitere Anreicherung.

Elutionsmittel:	0,012 mol (0,1 %) Pyridin
Höhe der Säule:	90 cm oder 120 cm
Säulendurchmesser:	1,0 cm
pH:	
Registrierung:	280 nm, 10 mm/h - 20 mm/h
	39 Tropfen/Glas = 2,5 ml/Glas
Meßzelle:	3 mm

Die Differenzierung des Chromatogramms erlaubt eine Unterteilung in Fraktion A und B (Abb. 3b, 4b). Nur die Fraktion A zeigt eine vasoaktive Wirkung. Nach erneuter Gefriertrocknung und späterer Lösung in Aqua dest. kann die Testung im Tierversuch stattfinden.

Am 2 - 2,5 kg schweren Kaninchen in Urethannarkose erfolgt die Testinjektion von 5 µg/kg in die Vena cava und die Blutdruckregistrierung aus der Arteria carotis. Zu Beginn und am Ende jedes Versuchs wird als Standard die aktive Fraktion eines Normotonikers mitgetestet. Eine Senkung des Blutdrucks beim Kaninchen um mehr als 20 % des Ausgangswertes und länger als 3 Minuten gilt als positives Ergebnis ("Tierversuch positiv", Abb. 3c, 4c).

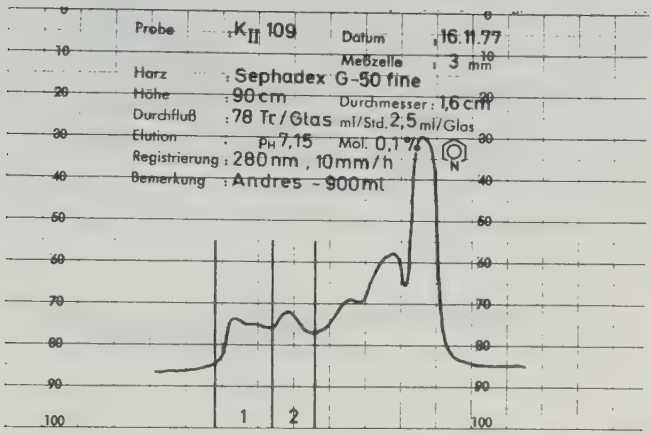


Abb. 3a: Chromatographie über Sephadex G - 50 fine
Harn eines Kindes ohne familiäre Hypertonie-
belastung

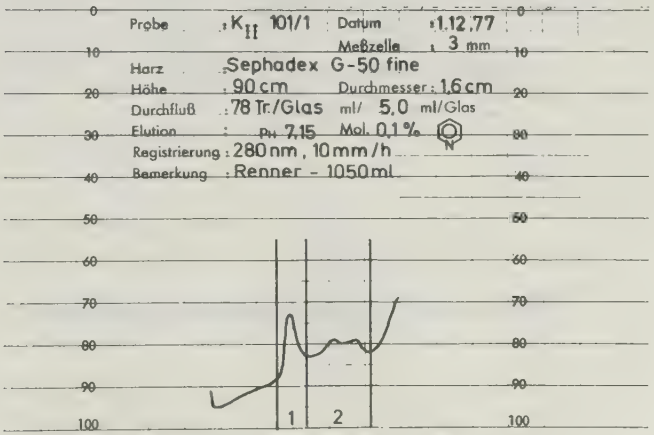


Abb. 4a: Chromatographie über Sephadex G - 50 fine
Harn eines Kindes mit familiärer Hypertonie-
belastung

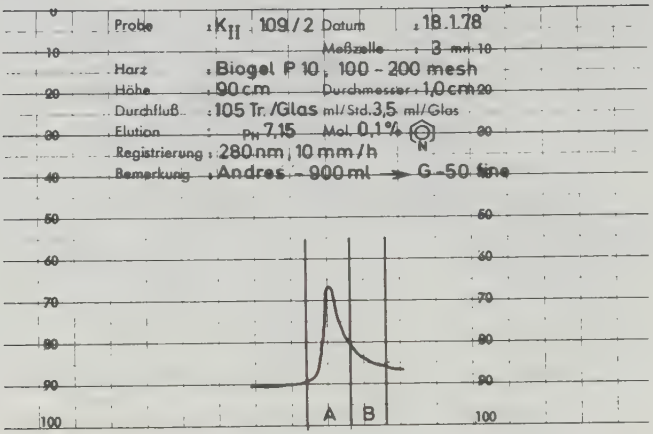


Abb. 3b: Chromatographie über Biogel P - 10
Harn eines Kindes ohne familiäre Hypertonie-belastung

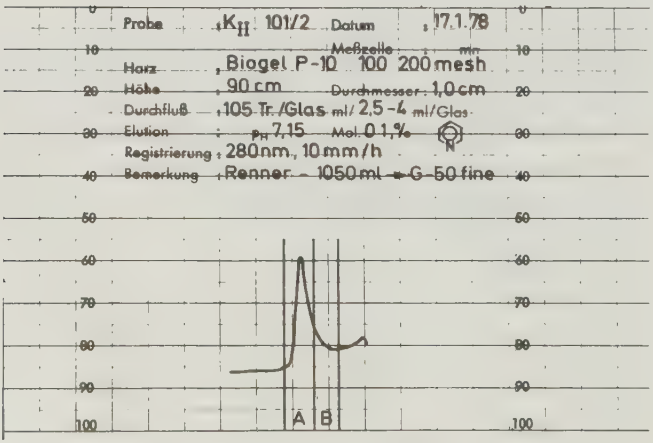


Abb. 4b: Chromatographie über Biogel P - 10
Harn eines Kindes mit familiärer Hypertonie-belastung

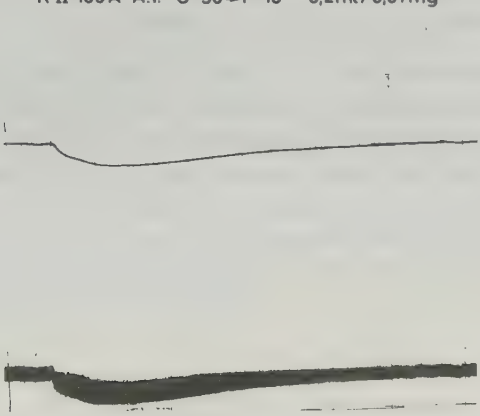


Abb. 3c: Fraktion aus dem Urin eines Kindes ohne familiäre Hochdruckbelastung (Kaninchen in Urethannarkose
oben: mittlerer Blutdruck
unten: Blutdruckamplitude)

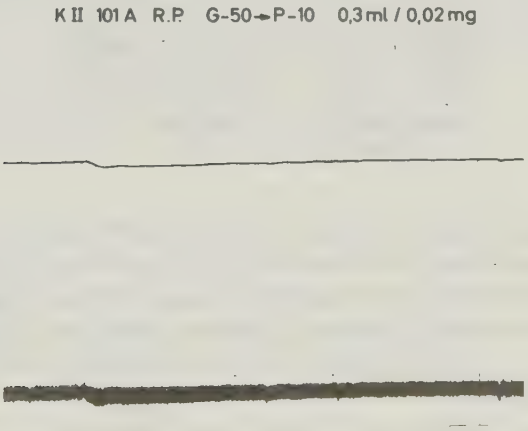
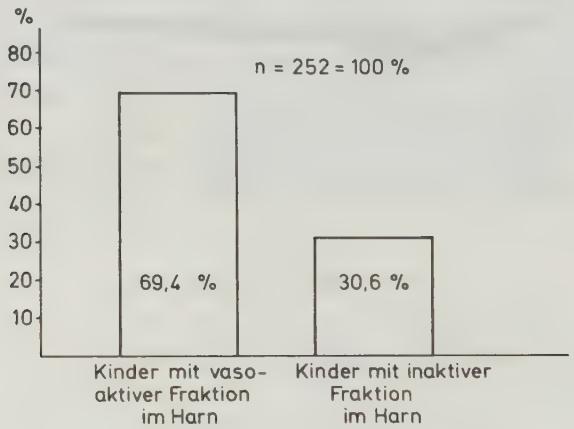


Abb. 4c: Fraktion aus dem Harn eines Kindes mit familiärer Hochdruckbelastung (Kaninchen in Urethannarkose
oben: mittlerer Blutdruck
unten: Blutdruckamplitude)

2) Ergebnisse

Von 252 Kindern wiesen 175 = 69,4 % eine vasoaktive Substanz im Harn auf, d.h. es kam bei der Testung am Kaninchen zu einer Blutdrucksenkung um mehr als 20 % und länger als 3 Minuten. Diese Kinder werden in der nachfolgenden Ausführung als "positiv" bezeichnet. Bei 77 = 30,6 % fiel der Test negativ aus, bei ihnen fiel der Blutdruck des Kaninchens nicht oder nur minimal ab (Abb. 5).

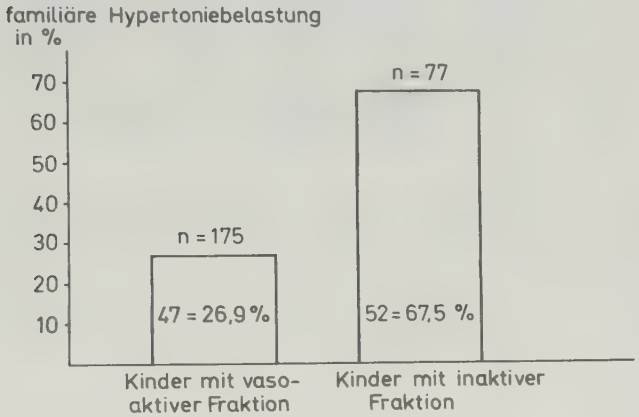


Als familiäre Hypertoniebelastung wurde gewertet:

1. Messung eines erhöhten Blutdrucks bei den Eltern unter Berücksichtigung ihrer anamnestischen Angaben über ihre Blutdruckhöhe (Grenze Normotonie - Hypertonie bei 140/90 mmHg, älter als 50 Jahre bei 150/90 mmHg).
2. Sichere Aussagen der Eltern über erhöhten Blutdruck und über gehäuft vorkommende Folgekrankheiten der Hypertonie wie Apoplex, Herzinfarkt etc. bei den Großeltern.

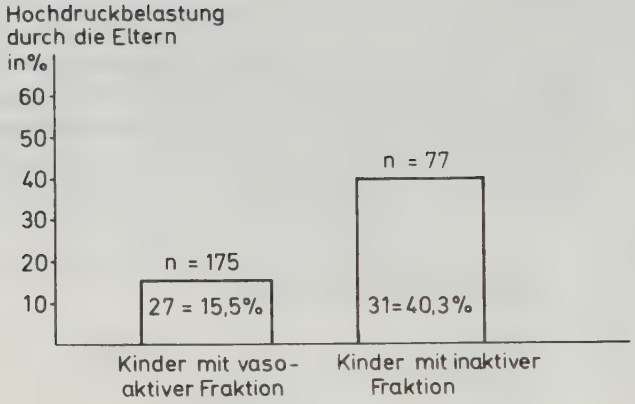
Die Untersuchung der familiären Hochdruckbelastung der Kinder führte zu folgendem Resultat:

Von den 175 positiven Kindern wiesen 47 = 26,9 % eine familiäre Belastung auf, von den 77 negativen Kindern war dies bei 52 = 67,5 % der Fall (Unterschied signifikant mit $p < 0,001$).
(Abb. 6)



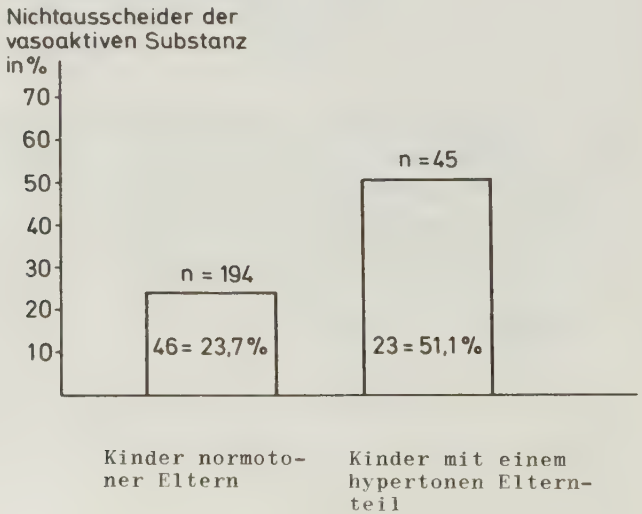
Wurde die Belastung nur durch die Eltern in der Auswertung berücksichtigt, so fand sich diese bei 27 = 15,5 % der positiven Gruppe (2,9 % beide Elternteile hyperton, 12,6 % ein Elternteil hyperton), jedoch bei 31 = 40,3 % der negativen Kinder (10,9 % Belastung durch beide Elternteile, 29,4 % Belastung durch einen Elternteil). Signifikanter Unterschied mit $p < 0,001$ (Abb. 7).

(Abb. 7)



In 194 Fällen waren beide Elternteile normoton. Von diesen elterlicherseits nicht belasteten Kindern reagierten 148 = 76,3 % im Tierversuch positiv, 46 = 23,7 % negativ.

Bei einem hypertonen Elternteil (45 Kinder) erhöhte sich die Zahl der Nichtausscheider der vasoaktiven Substanz auf 51,1 %.
(Abb. 8)



Das Verhältnis Jungen zu Mädchen unter den 252 Kindern war fast gleich: 128 Jungen und 124 Mädchen.
Das mittlere Alter betrug in der positiven Gruppe 8,4 Jahre, in der negativen 8,95 Jahre.
Eine Aufgliederung nach dem Alter der Eltern zeigt folgendes Ergebnis:

	Gruppe mit familiärer Belastung	Gruppe ohne familiäre Belastung
Kinder positiv	24 - 56 Jahre (37,4)	21 - 60 Jahre (36,0)
Kinder negativ	19 - 54 Jahre (38,4)	23 - 49 Jahre (35,0)

Tab. 1: Alter der Eltern in den verschiedenen Gruppen, in Klammern das mittlere Alter
Zur genauen Darstellung siehe Abb. 9 a - d.

Aus der positiven wie aus der negativen Gruppe möchte ich je ein Beispiel anführen, einschließlich der dazugehörigen Chromatogramme und des Tierversuchs.

1. Thomas A. (KII 109.TV 665), 12 Jahre (Abb. 3a-c)

900 ml Urin, pH 5, spezifisches Gewicht 1020.
Im Tierversuch wurde eine Blutdrucksenkung um 32 mmHg = 50 % des Ausgangswertes für 5 Minuten erreicht.
Weder bei den Eltern (40 bzw. 41 Jahre) noch bei den Großeltern konnte eine Hypertonie festgestellt werden.

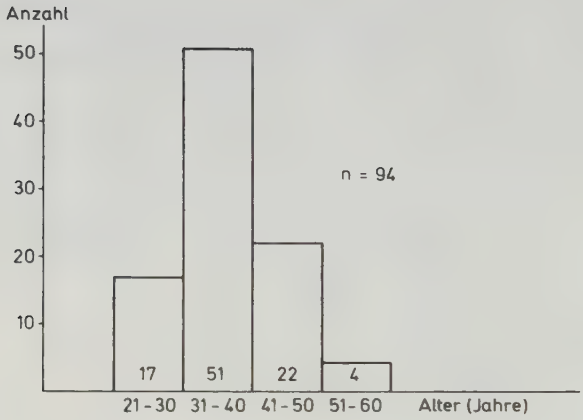


Abb. 9a: Eltern der Gruppe "positiv mit Belastung"

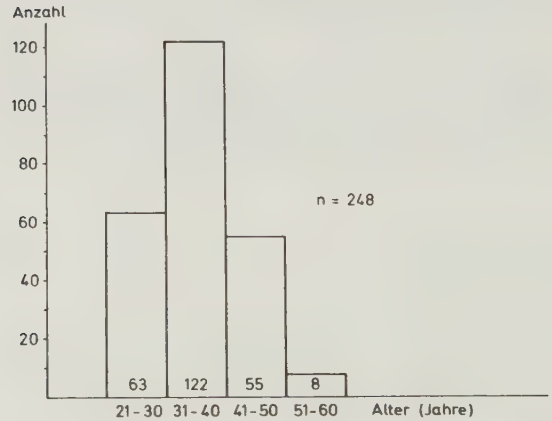


Abb. 9b: Eltern der Gruppe "positiv ohne Belastung"

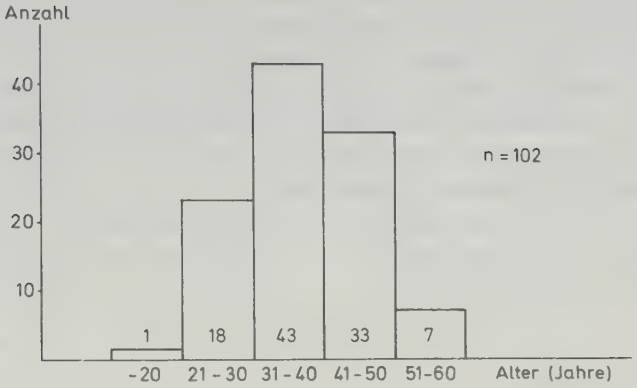


Abb. 9c: Eltern der Gruppe "negativ mit Belastung"

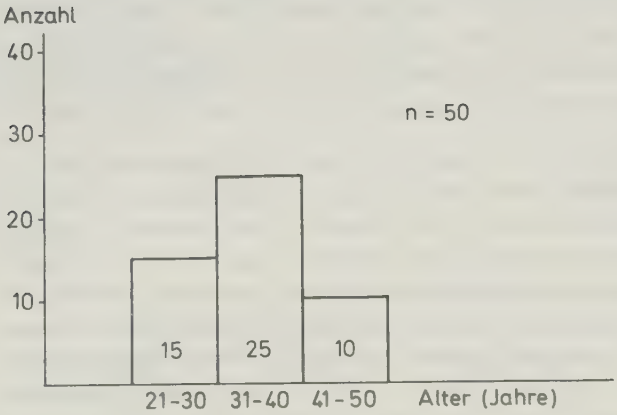


Abb. 9d: Eltern der Gruppe "negativ ohne Belastung"

2. Petra R. (KII 101,TV 665), 11 Jahre (Abb. 4a-c)

1050 ml Urin, pH 6, spezifisches Gewicht 1012.
Es zeigte sich die Ausscheidung einer inaktiven Fraktion, der Tierversuch fiel negativ aus.
Der Vater (43 Jahre) litt an einer bereits therapierten essentiellen Hypertonie, die Mutter (42 Jahre) wies ebenfalls erhöhte Blutdruckwerte auf.
Großelterlicherseits wurde eine Hypertonie bei der Mutter des Vaters und bei der Mutter der Mutter angegeben. Der Vater des Vaters erlag mit 69 Jahren einem Herzinfarkt.

3) Diskussion

In bezug auf die zahlreichen Veröffentlichungen zur Rolle der Heredität bei der essentiellen Hypertonie verweise ich auf den Abschnitt "Genetik der essentiellen Hypertonie" in der Literaturübersicht meiner Arbeit. Hier möchte ich nur noch einmal tabellarisch zum Vergleich die Ergebnisse einiger Autoren bei der Untersuchung der familiären Hypertoniebelastung von Normotonikern bzw. Hypertonikern darstellen (Tab. 2).

Bei der Diskussion der hereditären Belastung muß berücksichtigt werden, daß die untersuchten Eltern relativ jung waren, so daß sich eine eventuelle Anlage zur Entwicklung einer essentiellen Hypertonie noch nicht manifestiert haben könnte. So lag das durchschnittliche Alter der Eltern bei der Gruppe der negativen Kinder ohne Belastung mit 35,0 Jahren immerhin um 3,4 Jahre unter dem der negativen Gruppe mit Belastung. Daher würde sich mit zunehmendem Alter der Eltern der Anteil der familiären Hypertoniebelastung bei den negativ getesteten Kindern eher noch erhöhen.

Autoren	Familiäre Hypertoniebelastung Hypertoniker	Normotoniker
Weitz (71)	76,8 %	40,3 %
O'Hare, Walker, Vickers (28)	68 %	37,6 %
Barach (8)	95 %	
Nuzum u. Elliot (50)	30,8 %	29,6 %
Allan (1)	99 %	
Etienne (20)	55,4 %	
Platt (58)	59 %	25,5 %
Ferneding (22)	44 %	8,4 %
Pflanz u. Üxküll (54)	42,9 %	7,3 %
Mimura u. Kodera (47)	68,2 %	30 %
	Ausscheider der inaktiven Fraktion	Ausscheider der vasoaktiven Fraktion
Eigene Untersuchung	67,5 %	26,9 %

Tab. 2

Die stark schwankenden Angaben obiger Autoren bei der familiären Hochdruckbelastung erklären sich durch die sehr unterschiedlichen Fallzahlen, durch mehr oder weniger gezielte Anamnesen etc.
Der Vorteil dieser Arbeit liegt darin, daß der Blutdruck bei Kindern und Eltern selbst gemessen und die Eltern eingehend nach dem Vorkommen von Bluthochdruck in der Familie befragt werden konnten.

Von den 77 negativ reagierenden Kindern hatten 10,9 % eine Hypertoniebelastung durch beide Elternteile, 29,4 % durch einen Elternteil. Diese Zahlen liegen weit unter den von Allan angegebenen, der bei 485 Hypertonikern in 27 % bei beiden Eltern und in 72 % bei einem Elternteil eine Hypertonie fand (1).

Ferneding gab bei 570 essentiellen Hypertonikern in 9,5 % eine Doppelbelastung an, in 46,5 % nur durch den Vater und in 43,7 % durch die Mutter (22).

Londe u. Mitarbeiter konnten bei 44 % der hypertonen Kinder eine Hochdruckbelastung durch einen Elternteil feststellen (43).

Die folgende Tabelle soll die Häufigkeit der Hypertonie bei Nachkommen normo- bzw. hypertoner Eltern veranschaulichen:

Autoren	beide Eltern hyperton	1 Elternteil hyperton	beide Eltern normoton
Allan (1)	47,1 %	39,6 %	
Aymen (7)	45,5 %	28,3 %	3,1 %
D'Alonzo (2)	22,8 %	26,5 %	18,7 %
Thomas (68)	22,2 %	12,3 %	8,1 %
Kämmerer (37)	45,5 %	28,3 %	3,1 %
Ferneding (22)	70,5 %	52,3 %	14,5 %
Perera (53)	18 %	6,8 %	1,4 %

Tab. 3

Bei meiner Untersuchung waren in 194 Fällen die Eltern normoton, deren Kinder gehörten zu 23,7 % in die negative Gruppe. Diese Zahl erhöhte sich bei einem hypertonen Elternteil (45 Kinder) auf 51,1 %.
Auch diese Zahlen dürften mit steigendem Alter der Eltern und damit häufigerem Auftreten einer essentiellen Hypertonie noch modifiziert werden.

Während Ferneding (22) bei den männlichen Hypertonikern häufiger eine Belastung durch den Vater und bei den weiblichen durch die Mutter fand, stellte Thomas (68) generell eine größere Hypertoniebelastung durch die Mutter fest. Miall (46) wies eine wesentlich stärkere Blutdruckähnlichkeit zwischen weiblichen Probanden und ihren Verwandten nach als unter männlichen Verwandten. Diese geschlechtsspezifische Hochdruckbelastung konnte in dieser Untersuchung nicht bestätigt werden, was allerdings auch mit in der Kleinheit des Kollektivs begründet liegen könnte.

Besondere Beachtung verdienen frühere Untersuchungen über die Ausscheidung der hier geprüften vasoaktiven Substanz im Urin und damit verbunden über die familiäre Hypertoniehäufigkeit.

Wollheim (81) untersuchte den Harn von 122 essentiellen Hypertonikern im Alter von 19 - 76 Jahren (mittl. Alter 41,3 Jahre) und stellte bei 98 % das Fehlen der vasoaktiven Fraktion fest. In 69 % lag eine familiäre Hochdruckbelastung vor.
69 Patienten mit sekundärer Hypertonie reagierten im Tierversuch wie Normotone: bei 99 % war der Tierversuch positiv. Bei ihnen bestand nur in 34 % eine Hypertoniebelastung.
Es fand sich also eine klare Korrelation zwischen dem Vorkommen einer inaktiven Urinfraktion und einer familiären Hypertoniebelastung.

Dafür sprechen auch die Ergebnisse von cand.med. M. Arnold (3), der in seiner Dissertation (ebenfalls im Labor von Prof. Wollheim) die Harne und die Anamnesen von 290 Bundeswehrsoldaten auswertete. Das vorläufige Resultat zeigte bei der Gruppe mit Blutdrucksenkung im Tierversuch eine familiäre Hochdruckbelastung von 31 %, bei negativem Tierversuch jedoch in 56 %. Dies steht in Einklang mit den Beobachtungen dieser Arbeit, bei der

26,9 % der positiven Kinder und 67,5 % der negativen Kinder eine familiäre Belastung mit Hochdruck aufwiesen.

Als Ergänzung und Bestätigung dieser Ergebnisse seien ältere Untersuchungen von Moeller und Schöffling (48) angefügt, die den Harn von 10 Normotonikern (27 - 45 Jahre) mit familiärer Hypertoniebelastung auf die Ausscheidung der hier diskutierten blutdrucksenkenden Substanz an der Katze testeten (Injektion von gekochtem Harn): Dieser Stoff war wie bei essentiellen Hypertonikern vermindert oder fehlend.

In dieser Arbeit wurde der Urin von 252 Kindern auf die Ausscheidung einer vasoaktiven Substanz untersucht. Ein großer Teil der normotonen Kinder mit familiärer Hypertoniebelastung hatte eine vasoinaktive Urinfraktion, wie sie auch bei essentiellen Hypertonikern vorhanden ist. Ein genetischer Einfluß auf die Entwicklung einer essentiellen Hypertonie würde in dem Defekt eines vasoaktiven Polypeptids liegen. Falls sich dies durch weitere Beobachtungen und vor allem durch Verlaufskontrollen endgültig bestätigen läßt, hätte das eine bedeutsame Konsequenz: Die große Möglichkeit der Erfassung späterer essentieller Hypertoniker bereits im Stadium der Latenz wäre gegeben. Die 30,6 % der Kinder, die keine blutdrucksenkende Substanz im Urin aufweisen, müssen als stark disponiert für eine essentielle Hypertonie angesehen werden. Kann schon bei Kindern das erhöhte Risiko einer Hypertonieentstehung diagnostiziert werden, besteht die Chance, durch Regelung der Ernährung, Lenkung der Berufswahl und anderer Umweltfaktoren die Manifestation des Hochdrucks hinauszuschieben oder zumindest den Verlauf entscheidend zu beeinflussen. Damit wäre nicht zuletzt ein wichtiger Schritt in der präventiven Medizin getan, wenn man bedenkt, daß Herz - Kreislauferkrankungen an der Spitze der Invaliditätsursachen stehen.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Anhand der Urinuntersuchung von 252 zur Zeit der Erfassung normotonen Kindern wurde die Ausscheidung einer vasoaktiven Substanz durch ihre blutdrucksenkende Wirkung am Kaninchen geprüft. Diese aus dem Harn gewonnene Polypeptidfraktion nach Wollheim fand sich bei 69,4 % der Kinder (Test positiv), während bei 30,6 % der Kinder der Tierversuch negativ ausfiel.

26,9 % der 175 positiven und 67,5 % der 77 negativen Kinder wiesen eine familiäre Hochdruckbelastung auf.

Eine ausschließliche Elternbelastung konnte bei 15,5 % der positiven gegenüber 40,3 % der negativen Gruppe beobachtet werden.

Waren beide Elternteile normoton (194 Fälle), gehörten nur 23,7 % der Kinder zu den Nichtausscheidern der blutdrucksenkenden Substanz, bei einem hypertonen Elternteil (45 Fälle) erhöhte sich diese Zahl auf 51,1 %.

Die familiäre Hypertoniebelastung durch die Eltern fand sich gleich häufig väter- wie mütterlicherseits.
Das mittlere Alter der Eltern betrug bei den negativen Kindern ohne Belastung 35,0 Jahre, bei denen mit Belastung 38,4 Jahre.

Abschließend wird diskutiert, daß dieser Test unter Berücksichtigung der genetischen Vererbung der essentiellen Hypertonie als eine Art Screening-Methode angewendet werden kann und daß die Chance besteht, potentielle Hypertoniker schon als Kinder vor der Manifestation des Hochdrucks zu erfassen.

Mein Dank gilt

Herrn Professor Dr.med. E. Wollheim für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung während meiner Arbeit.

Herrn Professor Dr.med. A. Heidland für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Professor Dr.med.Dr.med.h.c. J. Ströder, in dessen Klinik ich die Untersuchung der Kinder und ihrer Eltern durchführen durfte,

sowie Frau S. Peterknecht und Herrn Ch. Dees für ihre Hilfe bei der Aufarbeitung der Harne und bei den Tierversuchen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1) Allan, W.: Hereditary in hypertension
Arch. Int. Med. 52, 954 (1933)

2) D'Alonzo, C.A., J. Fleming, G.R. Gehrmann: Role of hereditary in the problem of hypertension in industrial workers
J. Amer. med. Ass. 157, 631 (1955)

3) Arnold, M.: Dissertation Würzburg, im Druck

4) Atanassowa, M.: Untersuchungen zur Hochdruckkrankheit bei jungen Menschen
Ärztl. Forschung 12, 1 (1958)

5) Awano, J., S. Takahashi: The twin studies in essential hypertension
Jap. J. Human Genet. 11, 208 (1966)

6) Aymen, D.: The hereditary aspect of arteriolar hypertension
New England Jr. Med., 194 (1933)

7) Aymen, D.: Hereditary in arteriolar (essential) hypertension, a clinical study of the blood pressure of 1524 members of 277 families
Arch. intern. Med. 53, 792 (1934)

8) Barach, J.H.: The constitutional factors in hypertensive disease
Jr. Am. Med. Assoc. 91, 1511 (1928)

9) Beresford, S.A.A., W.W. Holland
Proc. Roy. Soc. Med. 66, 1009 (1973)

10) Biron, P.: Familial aggregation of blood pressure in 558 adopted children
Can. Med. Assoc. J. 115, 773 (1976)

11) Bøe, J., S. Humerfelt, F. Wedervang: The blood-pressure in a population
Acta med. scandinav. 157, 1 (1957)

12) Breckenridge, A., L. Preger, C.T. Dollery, J.W. Laws: Hypertension in the young
Q.J. Med. 36,549 (1967)

13) McCammon, R.W.: Human growth and development
Springfield III (1970), Charles C Thomas, Publisher

14) McCrory, W.W., F.W. Nash: Hypertension in children: A review
Amer. J. Med. Sci. 223, 671 (1952)

15) Curtius, F., G. Korkhaus: Klinische Zwillingsstudien
Ztschr. f. menschl. Vererb.- u. Konstitutionslehre 15, 229 (1931)

16) Deschamps, J.P.: Tension artérielle d'enfants de 4 à 6 ans et antécédents familiaux d'athérosklerose
La Nouvelle Press. Med. 2, 2750 (1973)

17) Doxiades, L., W. Uhse: Neue klinische Befunde an Zwillingen
Monatsschr. f. Kinderk. 62, 196 (1934)

18) Doyle, A.E., J.R. Fraser: Essential hypertension and inheritance of vascular reactivity
Lancet 2, 509 (1961)

19) Elliott, A.H., F.R. Nuzum: The urinary excretion of a depressor substance in arterial hypertension
Endocrinology 17, 125 (1936)

20) Etienne, G., G. Richard: L'hérédité chez les hypertendus
Bull. de l'Acad. de med. cix, 648 (1933)

21) Feldt, R.H., D.E.W. Wenstrand: The family history in arterial hypertension
A study of 4376 insurance examinations
Am. J. M. Sc. 205, 61 (1943)

22) Ferneding, B.: Dissertation, Würzburg (1962)

23) Fröhlich, K.: Jugendliche Zwillinge mit arteriellem Hochdruck
Med. Klin. 33, 1196 (1937)

24) Frost, H.M.: Hypertension and longevity
Boston Med. and Surg., Jr. 193, 241 (1925)

25) Graham, A.W., E.A. Hines, R.P. Gage: Blood pressure in children between the ages of 5 and 16 Years
Amer. J. Dis. Child. 69, 203 (1945)

26) Hagerty, J.R., M.W. Merony, A.S. Nadas: Essential hypertension in infancy and childhood
Am. J. Dis. Childr. 92, 535 (1956)

27) Hamilton, M., G.W. Pickering, J.A. Fraser Roberts, G.S.C. Sowry: The aetiology of essential hypertension
Clin. Sci. 13, 273 (1954)

28) O'Hare, J.P., W.G. Walker, M.C. Vickers:
Heredity and hypertension
J.A.M.A. 83, 27 (1924)

29) Heese, E.: Beitrag zur Zwillingsphysiologie
Dissertation, Hamburg (1940)

30) Heyden, S.: Elevated blood pressure levels in addescents,
Evans County, Georgia, 7-year follow up of 30 patients and 30 controls
J.A.M.A. 209, 1682 (1969)

31) Hines, E.A.: The hereditary factor in essential hypertension
Am. Intern. Med. 11, 533 (1937)

32) Hines, E.A.: Reaction of the Blood Pressure of Four Hundred School Children to a Standard Stimulus
J.A.M.A. 108, 1249 (1937)

33) Hines, E.A.: The significance of hyperreactivity in the natural history of essential hypertension:
In a symposium on essential hypertension:
An epidemiologie approach
Boston the Comm. of Mass. 156, 256 (1951)

34) Hull, D.H.: Hypertension in young people
Practioner 210, 195 (1973)

35) Jablons, B.: Angiotensin skin tests
Circulation 25, 259 (1962)

36) Janeway, T.C.: The Shattuck lecture - The etiology of the disease of the circulatory system
Boston Med. and Surg. Jr. (1916)

37) Kämmerer, J.: Statistische Erhebung bei 1608 Hypertoniepatienten
Dtsch. Gesundh.Wes. 14, 215 (1959)

38) Kahler, O.H., R. Weber: Zur Erbpathologie von Herz- und Kreislauferkrankungen, Untersuchungen an auslesefreien Zwillingen
Z. Med. Klin. 137, 507 (1940)

39) Klemona, E.: Essentielle Hypertonie bei 23-jährigen eineiigen Zwillingen
Ztschr. f. menschl. Vererb.- u. Konstitutionsl. 22, 69 (1939)

40) McLain, L.G.: Hypertension in childhood - a review
Am. Heart J. 92, 634 (1964)

41) Loggie, J.M.: Systemic hypertension in children and adolescents
Pediatr. Clin. North Am. 18, 1273 (1971)

42) Londe, S.: Blood pressure in children as determined under office conditions
Clin. Pediatr. 5, 71 (1966)

43) Londe, S., J.J. Bourgoigne, A.M. Robson, D. Goldring: Hypertension in apparently normal children
J. Pediatr. 78, 569 (1971)

44) Malkowa, N.N.: The role of heredity and environment in the variability of blood pressure and pulse rate
Proc. Maxim Gorky med.-biol. Research Inst. Moscow 3, 57 (1934)

45) Masland, R.P.: Hypertension and vascular disease in adolescence
N. Engl. J. Med. 255, 894 (1956)

46) Miall, W.E.: Factors influencing the degree of resemblence in arterial pressure of close relatives
Clin. Sci. 33, 271 (1967)

47) Mimura, M., M. Kodera: Genetic study on essential hypertension
Jap. Circ. J. 37, 61 (1973)

48) Moeller, J., K. Schöffling: Essentielle Hypertonie und Depressan
Z. klin. Med. 146, 273 (1950)

49) Morrison, S.L., J.N. Morris: Epidemiological observations on high bloodpressure without evident cause
Lancet 2, 864 (1959)

50) Nuzum, F.R., A.H. Elliot
Analysis of 500 instances of arterial hypertension
Amer. J. med. Sci. 181, 630 (1931)

51) Ooi, B.S.: Causes of hypertension in the young
Br. Med. J. 3, 744 (1970)

52) Ostfeld, A.M., P. Oglesby: The inheritance of hypertension
Lancet I (1963)

53) Perera, G.A., F.R. Gearing, M.D. Schweitzer:
A family study of primary hypertension
J. chronic. Dis. 25 (1972)

54) Pflanz, M., Th. v. Üxküll: Psychosomatische Untersuchungen an Hochdruckkranken
Med. Klin. 57, 345 (1962)

55) Pickering, G.W.: Die Erblichkeit der Hypertonie
in: K.D. Bock: Essentielle Hypertonie
Berlin, Springer (1960)

56) Pippig, L., L. Nowicki: Untersuchungen zum 'Angiotensin-Hauttest'
Ztschr. f. Kreisl. 53, 587 (1964)

57) Pistulková, H. et al.: Prevalence of hypertension
in children and adolescents
Cor Vasa 18, 237 (1976)

58) Platt, R.: Hereditary in hypertension
Quart. J. Med. N.S. 16, 111 (1947)

59) Platt, R.: The nature of essential hypertension
The Lancet, 55 (1959)

60) Platt, R.: Heredity in hypertension
The Lancet I, 899 (1963)

61) Platt, R.: The natural history and epidemiology
of essential hypertension
Practitioner 193, 5 (1964)

62) Reynolds, J.L.: Essential hypertension:
a childhood's disease?
J. La. State. Med. Soc. 125, 53 (1973)

63) Rosenbloom, J.: Familial hypertension
J. Lab. and Clin. Med. viii, 681 (1923)

64) Singh, S.P., L.B. Page: Hypertension in early life
Am. J. Med. Sci. 253, 255 (1967)

65) Sobel, I.P.: So-called essential hypertension in
childhood
Am. J. Child. 61, 280 (1941)

66) Still, J.L., D. Cottom: Severe hypertension in
childhood
Arch. Dis. Child. 43, 34 (1967)

67) Takeuchi, J.: Etiology of juvenile hypertension
Jap. Circ. J. 30, 178 (1965)

68) Thomas, C.B.: Familial patterns in hypertension
and coronary disease
Circulation 20, 25 (1959)

69) Torrey, E.F.: Familial aggregation of blood pressures among aleut children
Pediatrics 59, 633 (1977)

70) v. Verschuer, O., V. Zipperlen: Die erb- und umweltbedingte Variabilität der Herzform
Z. klin. Med. 112, 69 (1929)

71) Weitz, W.: Zur Ätiologie der genuinen oder vasculären Hypertension
Ztschr. f. klin. Med. 96, 151 (1923)

72) Weitz, W.: Studien an eineiigen Zwillingen
Ztschr. f. klin. Med. 101, 115 (1925)

73) Winkelstein, W.: Familial aggregation of blood pressure, Preliminary report
J. Amer. med. Ass. 195, 848 (1966)

74) Wollheim, E.: Eine neue körpereigene blutdrucksenkende Substanz und ihre Bedeutung für die essentielle Hypertonie
Act. med. Scand. 91, 1 (1937)

75) Wollheim, E.: Gefäßerweiternde Stoffe des Harns und Renin
Acta physiol. Scand. 10, 126 (1945)

76) Wollheim, E.: Zur Pathogenese der essentiellen Hypertonie
Z. klin. Med. 145, 61 (1949)

77) Wollheim, E., J. Moeller: Hypertonie - Hypotonie
in: Handbuch der Inneren Medizin, Bd. IX/5
Springer, Berlin (1960)

78) Wollheim, E.: Verhalten einer vasoaktiven Polypeptidfraktion im Harn bei verschiedenen Hochdruckformen
in: Hypertension, Symposium Mainz,
Herausg. A. Distler u. H.P. Wolff,
Thieme, Stuttgart, 106 (1974)

79) Wollheim, E.: Als Volhard zum Paulus wurde
Der Prakt. Arzt, H. 20 (1976)

80) Wollheim, E.: Ist der essentielle Hochdruck eine Krankheitseinheit?
Ber. Physikal-Mediz. Ges. Würzburg, N.F. 86, 33 (1978)

81) Wollheim, E.: A New Test for the Diagnosis of Genetic Hypertension in Man
Im Druck

82) Wollheim, E., K. Lange: Über einen depressorischen Stoff im Harn und sein Verhalten bei der "Blutdruckkrankheit"
Dtsch. Med. Wschr. 58, 572 (1932)

83) Zinner, S.H., P.S. Levy, E.H. Kass: Familial aggregation of blood pressure in childhood
N. Engl. J. Med. 284, 401 (1971)

84) Zinner, S.H., L.F. Martin, F. Sacks, B. Rosner, E.H. Kass: A longitudinal study of blood pressure in childhood
Amer. J. Epidemiol. 100, 437 (1974)

85) Zinner, S.H., H.S. Margolius, B. Rosner, E.H. Kass: Does hypertension begin in childhood? Studies of the familial aggregation of blood pressure in childhood
45 - 53, New Mi, Levine L.S. ea: Juvenile Hypertension, New York, Reven Press (1977)

86) Zipperlen, V.R.: Körperbauliche Untersuchungen an Hypertonikern
Ztschr. f. mensch. Vererb.- u. Konstit. 16, 93 (1932)

L e b e n s l a u f

Am 20. Oktober 1954 wurde ich, Gabriele Bülow, geb. Klein, als Tochter des Facharztes für Gynäkologie und Chirurgie Dr.med. Eduard Klein und seiner Ehefrau Walburga Klein, geb. Stahl, in Siegen geboren.

Ich besuchte die Volksschule und anschließend das Mädchengymnasium in Siegen und legte 1973 mein Abitur ab.

Mit dem Wintersemester 1973/74 begann ich mein Medizinstudium in Würzburg, machte 1975 die Ärztliche Vorprüfung, 1976 den 1. Abschnitt, 1978 den 2. und 1979 den 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

1976 heiratete ich Herrn cand.med. Dietrich Bülow.

Würzburg, den 14. November 1979

Gabriele Bülow